

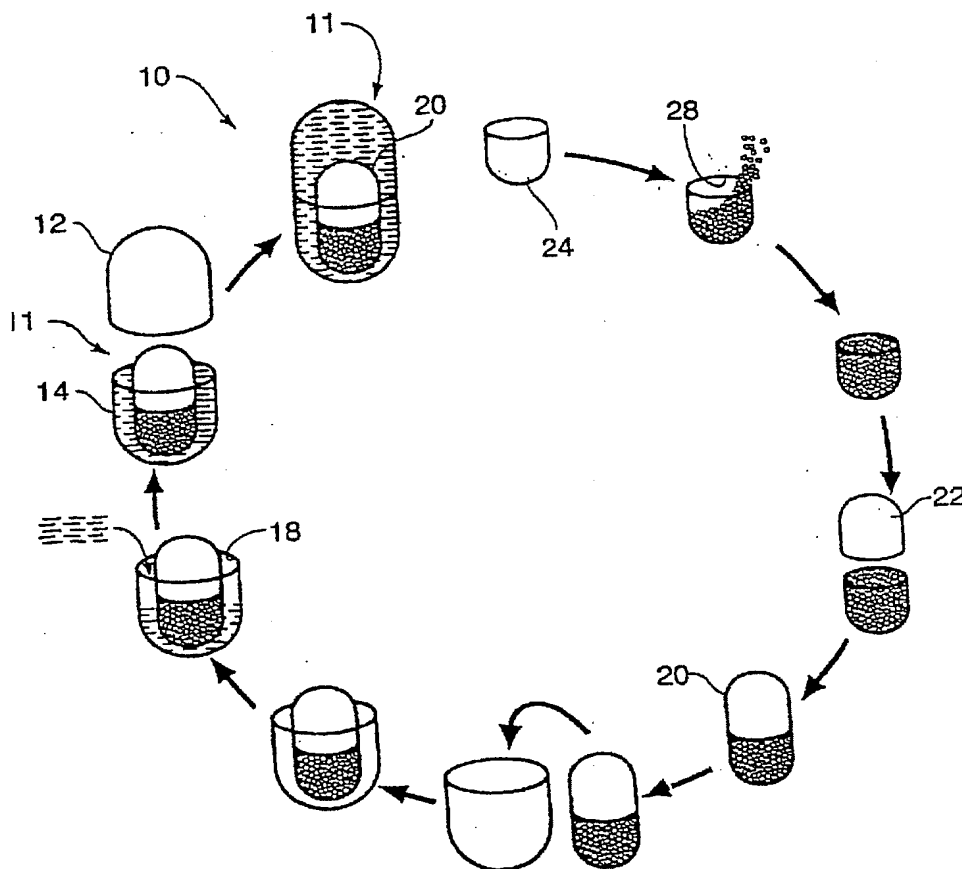
US 20050008690A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**  
**Miller**(10) **Pub. No.: US 2005/0008690 A1**(43) **Pub. Date: Jan. 13, 2005**(54) **MULTI-PHASE, MULTI-COMPARTMENT  
CAPSULAR DELIVERY APPARATUS AND  
METHODS FOR USING SAME****Publication Classification**(51) **Int. Cl.<sup>7</sup> ..... A61K 9/48; A61K 9/14**(52) **U.S. Cl. .... 424/451**(76) **Inventor: Fred H. Miller, Tampa, FL (US)**Correspondence Address:  
**FOLEY AND LARDNER  
SUITE 500  
3000 K STREET NW  
WASHINGTON, DC 20007 (US)**

(57)

**ABSTRACT**

A multi-compartment capsule, comprising, a first receiving chamber comprising at least one ingredient having a first physical state, wherein said ingredient is selected from the group consisting of a nutraceutical, a vitamin, a dietary supplement and a mineral; and a second receiving chamber comprising at least one ingredient having a second physical state, wherein said ingredient is selected from the group consisting of a nutraceutical, a vitamin, a dietary supplement and a mineral; wherein said first physical state of said ingredient of said first receiving chamber being different from said second physical state of said ingredient of said second receiving chamber; and said ingredient of said first receiving chamber being different from said ingredient of said second receiving chamber.

(21) **Appl. No.: 10/804,576**(22) **Filed: Mar. 19, 2004****Related U.S. Application Data**(63) **Continuation-in-part of application No. PCT/US03/10816, filed on Apr. 9, 2003.**(60) **Provisional application No. 60/371,448, filed on Apr. 10, 2002.**



US006234464B1

(12) **United States Patent**  
**Krumbholz et al.**

(10) **Patent No.: US 6,234,464 B1**  
(45) **Date of Patent: May 22, 2001**

(54) **MICROENCAPSULATED UNSATURATED  
FATTY ACID OR FATTY ACID COMPOUND  
OR MIXTURE OF FATTY ACIDS AND/FATTY  
ACID COMPOUNDS**

5,716,637 \* 2/1998 Anselem et al. .... 424/450  
5,853,761 12/1998 Kumabe et al. .

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

(75) Inventors: **Rudolf Krumbholz**, Holving (FR); **Alf Lamprecht**; **Claus-Michael Lehr**, both of Saarbrücken (DE); **Ulrich Schäfer**, Sulzbach (DE); **Norbert Schirra**, Völklingen (DE); **Manfred Treitz**, Grossrosseln (DE)

2037947 4/1971 (DE) .  
0338499 10/1989 (EP) .  
0627173 12/1994 (EP) .  
2758055 7/1998 (FR) .  
9221251 12/1992 (WO) .  
9700623 1/1997 (WO) .  
9818346 5/1998 (WO) .

(73) Assignee: **K.D. Pharma Bexbech GmbH**, Bexbach (DE)

\* cited by examiner

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

*Primary Examiner*—Nathan M. Nutter

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Friedrich Kueffner

(21) Appl. No.: **09/348,379**

(22) Filed: **Jul. 7, 1999**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jul. 8, 1998 (DE) ..... 198 30 375

(51) **Int. Cl.**<sup>7</sup> ..... **B01J 13/02**; B01J 13/04; B05D 7/00

(52) **U.S. Cl.** ..... **269/4.32**; 427/213.3; 427/213.35; 428/402.2

(58) **Field of Search** ..... 264/4.1, 4.32; 427/213.3, 213.35, 214; 428/402.2

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

5,456,985 \* 10/1995 Zgoulli et al. .... 428/402.2

(57) **ABSTRACT**

A microencapsulated unsaturated fatty acid or fatty acid compound or mixture of fatty acids and/or fatty acid compounds, and particularly an omega-3-fatty acid or omega-6-fatty acid or an ethyl ester or a glyceride thereof or a mixture of such fatty acids and/or fatty acid compounds. Fatty acid compounds are understood to include derivatives. Particles of the compounds are provided with capsule walls composed of two layers. The inner layer is composed of gelatin A, gelatine B, casein or an alginate, or of a derivative or salt of one of these polymers. The outer layer is composed of gelatin B, gum arabic, pectin or chitosan or a derivative or salt of one of these polymers.

**21 Claims, No Drawings**

ATTORNEY DOCKET NO.: U 016494-3

SERIAL NO.: 10/593,670

CONFIRMATION NO.: 2796

**CAPSULE IMPROVED IN ADHESION****Publication number:** JP5004914 (A)**Publication date:** 1993-01-14**Inventor(s):** KUNO NINPEI; MIURA TETSUO**Applicant(s):** ASAHI CHEMICAL IND; FUJI CAPSULE KK**Classification:****- International:** **A23L1/00; A61K9/48; A61K47/46; A23L1/00; A61K9/48; A61K47/46; (IPC1-7): A23L1/00; A61K9/48; A61K47/46****- European:****Application number:** JP19910181621 19910627**Priority number(s):** JP19910181621 19910627**Abstract of JP 5004914 (A)**

**PURPOSE:**To prevent a soft capsule from mutually sticking even at high temperature and humidities, enhance sliding properties in compounding and packaging operations and improve operating efficiency by blending dietary fiber in a film of the soft capsule. **CONSTITUTION:**A capsule is obtained by blending  $\geq 0.5$ wt.%, preferably 1-30wt.% dietary fiber or its derivative or its processed substance in a film of the soft capsule. The dietary fiber refers to hardly digestible ingredients which are not digested with human digestive enzymes in foods and agar, carrageenan, alginic acid, chitin, pectin, xanthan gum, lignin, etc., are cited. Calcium alginate, chitosan, hydroxypropyl starch, etc., are cited as their derivatives. A dietary fiber-containing processed food obtained by processing a dietary fiber-containing food or other raw materials by various methods, e.g. a processed food containing a homogeneous substance of cellulose, regenerated from an aqueous solution of an alkali metallic hydroxide and having crystal type of cellulose II and edible polysaccharides in an amount of  $\geq 10\%$  as a continuous substance is cited as the aforementioned processed substance.

---

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-4914

(43)公開日 平成5年(1993)1月14日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48	E	7329-4C		
A 2 3 L 1/00	C	6977-4B		
A 6 1 K 47/46	Z	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 6 頁)

(21)出願番号	特願平3-181621	(71)出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22)出願日	平成3年(1991)6月27日	(71)出願人	391010976 富士カプセル株式会社 静岡県富士宮市大中里1035番地
		(72)発明者	久野 忍平 茨城県猿島郡境町大字染谷106 旭化成工業株式会社内
		(72)発明者	三浦 哲男 静岡県富士宮市大中里1035番地 富士カプセル株式会社内
		(74)代理人	弁理士 清水 猛 (外1名)

(54)【発明の名称】 付着性を改良したカプセル剤

(57)【要約】

【目的】 高温、高湿下においても軟カプセル剤同志の付着を防止し、調剤、包装作業での軟カプセル剤の滑走性を高めて作業性を向上させる。

【構成】 軟カプセル剤の皮膜中に食物繊維またはその誘導体またはその加工物の配合量が、前記軟カプセル剤の皮膜重量に対し0.5重量%以上である。

【効果】 上記の目的が達成されると共に、軟カプセル皮膜が変色することなく、さらに崩壊性も良好である。

(2)

特開平5-4914

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 軟カプセル剤の皮膜中に、食物繊維またはその誘導体またはその加工物を配合してなることを特徴とする付着性を改良した軟カプセル剤。

【請求項2】 食物繊維またはその誘導体またはその加工物の配合量が、軟カプセル剤の皮膜重量に対し0.5重量%以上である請求項1記載の付着性を改良した軟カプセル剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、皮膜中に食物繊維またはその誘導体またはその加工物を配合した軟カプセル剤に関し、さらに詳しくは、高温高湿下における軟カプセル剤同志の付着を防止し、かつ、調剤または包装作業での軟カプセル剤の滑走性を高めるため、皮膜中に食物繊維またはその誘導体またはその加工物を配合した軟カプセル剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、カプセル剤とは、主にゼラチンを皮膜基剤として製した皮膜中に、医薬品、食品、化粧品、入浴剤等の内容物を封入した固型剤を意味し、一般には、軟カプセル剤と硬カプセル剤に分類される。これらのカプセル剤の内、特に軟カプセル剤は、その皮膜中に可塑剤であるグリセリンやD-ソルビット等を多量に配合することにより、皮膜自体に弾力性を付与し、カプセル剤の強度を高めている。ところが、これらの可塑剤は、一般に吸湿性が極めて高いために、軟カプセル皮膜の含水率は環境条件によっては好ましい範囲から容易に逸脱してしまうことが知られている。含水率の好ましい範囲とは通常6～12%であるが、当該範囲を超えて必要以上に含水率が高くなった場合、特に高温下において軟カプセル皮膜は湿润軟化し、軟カプセル剤同志の付着や容器内壁への付着を起こしたり、調剤包装作業において、カプセル剤の滑走性を低下させ、著しく作業性を困難にするという欠点がある。しかし、軟カプセル皮膜中の可塑剤を減じた場合は、低温下や低湿下において軟カプセル皮膜が硬化し、ひび割れを起こす可能性が危惧される。そこで、従来よりカプセル剤の付着を防止する方法として、さまざまな方法が提案されている。

【0003】このうち比較的知られているものに、軟カプセル外殻をカルナウバロウで表面処理する方法（特開昭56-156212号）および硬化油で表面処理する方法（特開昭64-42419号）とカプセル剤皮膜中に天然カルシウム等を配合する方法（特開平2-22221号）とがある。前二者の方法は、共に軟カプセル外殻を水分を通さない油脂にて被覆することにより、軟カプセル皮膜中の含水率を好ましい範囲内に維持し、軟カプセル剤の軟化を防ぐことを目的としている。ところが、これらの方法は、40℃、70%RHのような高温高湿下においては軟カプセル剤同志の付着がみられ

る点や、油脂の被覆という特別な作業工程が増える点で満足な方法とは言えない。また、後者の方法は、軟カプセル皮膜中に天然カルシウムを配合し、皮膜自体に滑走性を付与するものであって、その付着防止効果は十分満足できるものであるが、軟カプセル皮膜が白く着色するために、軟カプセル剤の色を選定する際、不自由な場合があった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、高温、高湿下においても軟カプセル剤同志の付着を防止し、調剤、包装作業での軟カプセル剤の滑走性を高め作業性を向上させることを目的とするものである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記課題を解決するため鋭意研究した結果、主にゼラチンを皮膜基剤として製したものであって、軟カプセル剤の皮膜中に食物繊維またはその誘導体またはその加工物を適量配合すれば、40℃、70%RHのような高温高湿下においても、付着防止効果に優れ、かつ、外観が通常の軟カプセル剤とほとんど変わることのない軟カプセル剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、軟カプセル剤の皮膜中に、食物繊維またはその誘導体またはその加工物を配合してなることを特徴とする付着性を改良した軟カプセル剤である。

【0007】本発明において食物繊維とは、人の消化酵素で消化されない食物中の難消化成分をいい、植物由来、動物由来、あるいは水溶性、非水溶性に限定されない。具体的には、寒天、カラギーナン、アルギン酸、キチン、ツェイン、カードラン、コンニャクマンナン、ペクチン、ローカストビーンガム、アラビアガム、キサンタンガム、ジェランガム、リグニン等が挙げられる。

【0008】また、その誘導体とは、前述の食物繊維に化学的に修飾を施した高分子化合物をいい、例えば、アルギン酸カルシウム、キトサン、ヒドロキシプロピルスターチ等である。

【0009】また、その加工物とは食物繊維を含む食物や、その他の原料を様々な方法で加工して得た食物繊維含有加工物をいい、例えば、特表昭63-2991に開示した、アルカリ金属水酸化物水溶液から再生されたセルロースIの結晶型を持つセルロースと食用多糖類との均質体が、連続体として少なくとも10%以上含有されているものが挙げられる。ここで、連続体とは、構造物の断面を透過型電子顕微鏡または光学顕微鏡にて検鏡したときに、ある相を包みこんだ形で分布している相をいい、主として断面の観察には透過型電子顕微鏡写真が用いられるが、大きな領域にわたって観察する場合、光学顕微鏡写真を用いることができる。また、連続体とは、穿孔はあっても連続して分布している相を指し、顕微鏡上から小さな斑占がみえても一つの相とみられ

(3)

特開平5-4914

る構成体であればよい。この連続体が10%以上存在することが必要な理由は、糸やフィルムが形をとどめ、適切な機械的強度を有するためである。

【0010】糸やフィルムの強度が特に要求される場合、例えば、ケーシング用途の場合には、連続体の比率は80~90%またはそれ以上が好ましい。セルロースと食用多糖類からなる食用繊維状物は、両者が均質な一つの連続体となって存在する。また、セルロースとポリペプチドからなる可食体の場合には、セルロースがポリペプチドのまわりを連続体となって囲んだ形として存在する。一例として、セルロースと大豆分離蛋白質からなる可食体を透過型電子顕微鏡で観察した場合、蛋白質成分の大きさは、その製造法によっても異なるが、断面で最小0.05 $\mu$ mから最大100 $\mu$ mまで様々に観察され、大きさとしてはこの程度のものが食感上好ましい。蛋白質成分の形は様々であるが、おおむね円形または楕円形である。また、可食体とは、セルロースの紙的食感が抑制され、人が食しうる構造体を指す。

【0011】さらに詳しく述べると、木材パルプ、綿、麻等の天然セルロースやそれらを酸加水分解によって重合度を調整したもの、あるいはそれらを機械的に粉碎したり、爆破処理したり、高温高压下で押し出し処理することによって得られたセルロースをアラビアガム、アルギン酸、ガデイガム、カラギーナン、カラヤガム、ゼンタンガム、グアガム、タマリンド、クラガム、トラカントガム、ファーセララン、プルラン、ペクチン、キチン、ローカストビーンガム、キシラン、マンナン、各種デンプン類、ならびにこれらのNa、KおよびCa塩の中から選ばれた少なくとも一つの多糖類、あるいは天然タンパク質およびその部分加水分解物の中から選ばれた少なくとも一つとを、アルカリ金属水酸化物の水溶液中に溶解あるいは分散させ、それらを、エキストルーダーやギアポンプ圧送等による輸送の後に適当な紡口、スリットから吐出し、酸性浴で凝固、水洗することによって得ることができる。あるいはブロー紡糸等により、フィブリル状のものも得ることができる。ポリペプチドおよび多糖類は生体構造物の形態であってもよい。生体構造物とは、植物、動物または微生物由来のポリペプチド、多糖類の両者または一方を含有する生体構成物であって、水を除く全固形分中に占める両者の合計の割合が50%以上のものが好適に利用される。

【0012】植物由来の生体構造物の代表的な例は、油かす類、穀類、豆類、植物茎葉類、藻類、果実、塊根類であり、その具体例としては、脱脂大豆、大豆油粕、きな粉、あまに油粕、綿実油粕、落花生油粕、サフラワー粕、ゴマ油粕、ひまわり油粕、小麦、大麦、米、大豆（生脂大豆）等が挙げられる。動物由来の生体構成物としては、魚粉、フッシュリリュブル、肉粉、肉骨粉、分解毛、分解皮、フェザーシール、脱脂粉乳、魚肉、蓄肉（牛肉、豚肉、羊肉等）、臓器、卵嚢成物（卵黄、卵

白）、オキアミ、乳構成物等が挙げられる。微生物由来の生体構成物は、酵母、バクテリア、カビ類である。これらの生体構成物は、蛋白質および／または多糖類を主成分とするが、脂質、核酸類、リグニン類、無機塩類などの、いわゆる夾雑物を含む。

【0013】夾雑物を含んでいてもセルロース溶液との混合には全く支障がないばかりでなく、かえって、可紡性や曳糸性を向上するとか、紡糸された糸間の適度な融着を与えるなどの利点を示す場合もある。セルロースと混合するポリペプチド、食用多糖類および生体構造物の中から選ばれるゲスト成分は、単一のものである必要はなく、2種以上の組合わせ使用も可能である。

【0014】それらの構造体を必要に応じて切断、粉碎、あるいは磨砕したもの、または、さらにそれらをスプレードライ等により乾燥したものを用いる。さらに、一般に市販されているものに、日本食品化工（株）の「セルエース」および「セルフアー」、ファイザー（株）の「ポリデキストロース」、松谷化学工業（株）の「パインファイバー」、旭フーズ（株）の「セキセル」等が挙げられる。（いずれも商品名）

【0015】カプセル剤皮膜への配合量は特に制限はないが、目的とする付着性の改善を十分達成するためには、カプセル剤皮膜重量に対し0.5重量%以上の配合が必要である。また、好ましい範囲は、配合する食物繊維等の種類により若干変動があるが、1~30重量%である。なお、本発明において、食物繊維またはその誘導体またはその加工物を皮膜に配合した軟カプセル剤を製造するには、通常のカプセル剤の皮膜製造法および内容物充填法をそのまま用いればよく、なんら特別な操作を必要としない。

【0016】従来、軟カプセル剤、硬カプセル剤はカプセル表面が滑らかなため、錠剤では一般的な腸溶性または徐放性等のフィルムコーティング剤がコーティングしにくく、また、経時的にフィルムコーティング層が剥離する場合があったが、本発明のカプセル剤は、カプセル表面に微細な凹凸を形成しているため、腸溶性または徐放性等のフィルムコーティング剤がカプセル剤に付しやすいのである。また、本発明による皮膜を用いた軟カプセル剤は、付着防止効果を有するとともに、あわせて食物繊維補給効果をも期待できるものである。

【0017】

【実施例】以下に、本発明の実施例および比較例を挙げて説明する。

実施例1、2および比較例1~7

【0018】表1に示すとおり原料を混合調合して、実施例1、2および比較例1~7の軟カプセル皮膜溶液を作った。食物繊維含有加工物として、でん粉とセルロースとからなる食物繊維加工物であるセキセル（旭フーズ（株）製）、またはコーンファイバーであるセルフアー #200（日本食品化工（株）製）を用いた。

(4)

特開平5-4914

【0019】次いで、該軟カプセル皮膜用溶液を軟カプセル製造装置に仕込み、内容物を流動パラフィンとしたOVAL5型の軟カプセル剤を調整した。比較例2～5においては、表1に示した油脂で常法により表面処理を

施した。

【0020】

【表1】

	実施例		比較例						
	1	2	1	2	3	4	5	6	7
ゼラチン (重量部)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
グリセリン (重量部)	30	30	30	30	30	30	30	30	30
卵殻カルシウム (重量部)	—	—	—	—	—	—	—	20	40
セキセル (重量部)	10	—	—	—	—	—	—	—	—
セルフアー <sup>#</sup> (重量部)	—	10	—	—	—	—	—	—	—
精製水 (重量部)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
カルナウバロウ (重量部)	—	—	—	0.002	0.10	—	—	—	—
ナタネ硬化油 (重量部)	—	—	—	—	—	0.002	0.10	—	—

## 【0021】脱離試験

実施例1、2および比較例1～7のカプセルを10個ずつ6号ガラスサンプルビンに入れ、ビン口を開口した状態で、100%RH(30℃)および70%RH(40℃)の恒温恒湿槽内に24時間保存し、室温にもどした後に、該サンプルビンを次に示す状態にした場合の該サンプルビンから脱離し落下した軟カプセル剤の数をもって、各検体の付着性を判定した。(a)サンプルビン

を静かに逆さにする。(b)サンプルビンを静かに逆さにして机上1cmより落とす。(c)上記(b)と同様にして机上3cmから落とす。(d)上記(b)と同様にして机上5cmから落とす。その結果は表2、表3に示すとおりである。なお、表2、表3において、数値は累積の数を示す。

【0022】

【表2】

条件 RH100%(30℃)

	サンプルビンの内壁から落下したカプセルの数(個)			
	逆さにする	机上1cm から落とす	机上3cm から落とす	机上5cm から落とす
実施例1	4	10	—	—
" 2	1	10	—	—
比較例1	0	0	0	0
" 2	0	0	0	3
" 3	0	0	2	4
" 4	0	0	0	2
" 5	0	0	3	6
" 6	1	7	10	—
" 7	3	10	—	—

【0023】

【表3】

(5)

特開平5-4914

条件 RH70% (40℃)

	サンプルビンの内壁から落下したカプセルの数 (個)			
	逆さにする	机上1cmから落とす	机上3cmから落とす	机上5cmから落とす
実施例1	10	—	—	—
" 2	10	—	—	—
比較例1	0	0	3	6
" 2	0	2	5	8
" 3	2	7	10	—
" 4	1	5	10	—
" 5	3	10	—	—
" 6	10	—	—	—
" 7	10	—	—	—

## 【0024】崩壊試験

実施例1, 2および比較例1~7について日本薬局方規定の崩壊試験器中に入れ、36℃の日本薬局方1液中での溶解時間を測定した。また、同検体をガラス製サンプルビン中に10個ずつ入れ、密栓して40℃に恒温槽中で3ヶ月保存後、同様な崩壊試験を行った。その結果は表4に示すとおりである。

## 【0025】

## 【表4】

	崩壊時間 (n=6)	
	保存前	保存3ヶ月後
実施例1	8.3分	10.0分
" 2	7.9分	9.5分
比較例1	8.6分	10.3分
" 2	8.7分	10.4分
" 3	8.5分	10.4分
" 4	8.7分	10.3分
" 5	8.8分	10.2分
" 6	8.2分	9.5分
" 7	7.8分	9.1分

## 【0026】外観の観察

実施例1, 2および比較例1~7について1個ずつとり、目視による観察および実体顕微鏡 (倍率20倍) による観察を行った。その結果は表5に示すとおりである。

## 【0027】

## 【表5】

	外観の観察	
	目視による観察	実体顕微鏡による観察
実施例1	淡黄色透明	同左微細な凹凸あり
" 2	淡黄色透明	同左微細な凹凸あり
比較例1	淡黄色透明	同左
" 2	淡黄色透明	同左
" 3	淡黄色透明	同左
" 4	淡黄色透明	同左
" 5	淡黄色透明	同左
" 6	黄白色不透明	同左
" 7	白色不透明	同左

## 【0028】付着テスト、崩壊テストおよび外観の観察に基づく考察

表2、表3より明らかなように、本発明による軟カプセル剤は、公知の技術であるカプセル外殻を油脂で表面処理する方法、およびカプセル剤皮膜中に天然カルシウム等を配合する方法に比較して、前者の方法よりも付着防止効果が高く、後者の方法とは同等であった。しかし、表5に示されるように、後者の方法では得られない透明なカプセルを得ることができた点で優れていた。また、表4より明らかなように、本発明による軟カプセル剤は、崩壊性についても劣ることはなかった。また、表5に示されるように、本発明による軟カプセル剤は、目視においてはカプセル皮膜中に何も配合していない軟カプセル剤と変わらないが、顕微鏡によりカプセル表面を観察した場合、微細な凹凸がみられた。

## 【0029】

【発明の効果】以上説明したように、本発明では下記のような効果がある。

(1) 高温 高湿下であっても特に油脂類による表面肌



(6)

特開平5-4914

理を行なわなくても、軟カプセル剤同志の付着を防止し、調剤、包装作業での軟カプセル剤の滑走性を高めることができる。

(2) 付着防止効果が大きいにもかかわらず軟カプセル皮膜が変色することがなく、また、崩壊性も良好である。

(3) 軟カプセル剤表面に微細な凹凸があるためフィルムコーティング基剤が付着しやすく、フィルムコーティング作業が容易になり、また、経時的なフィルムコーティング層の剥離を防止できる。

(4) 食物繊維補給効果が期待できる。